

FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE CORONARY SYNDROMES

RESUMO

As síndromes coronarianas agudas decorrem principalmente de ruptura da placa vulnerável ou de erosão superficial do endotélio. A crescente exposição ao tratamento com estatinas tem diminuído o conteúdo lipídico e inflamatório das placas, resultando em progressiva redução dos infartos com oclusão completa do vaso e mesmo de recorrência de eventos coronarianos. Por outro lado, com a maior longevidade e crescente prevalência de obesidade e diabetes, a erosão endotelial tem se tornado mais presente, notadamente nas apresentações com oclusões transitórias ou parciais das coronárias, sugeridas pela maior incidência de infartos sem supradesnível de segmento ST e angina instável. O avanço da compreensão do papel do colesterol e da inflamação tem proporcionado uma nova visão terapêutica das síndromes coronarianas agudas, que incluem melhora da microcirculação, diminuição de massa infartada e melhor remodelamento ventricular.

Descritores: Síndromes coronarianas agudas; Inflamação; Colesterol.

ABSTRACT

Acute coronary syndromes mainly occur due to the rupture of vulnerable plaque or superficial endothelial erosion. The increasing exposure of treatment with statins has decreased the inflammatory and lipid content of the plaques, resulting in progressive reduction of myocardial infarction with complete vessel occlusion and even recurrence of coronary events. On the other hand, the increased longevity and the higher prevalence of obesity and diabetes have been associated with endothelial erosion, mainly in transient or partial coronary occlusion, suggested by higher incidence of non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina. Advances in understanding the role of cholesterol and inflammation have provided a new therapeutic vision of acute coronary syndromes, including improvement of microcirculation, decreased infarct mass, and better ventricular remodeling.

Keywords: Acute coronary syndromes; Inflammation; Cholesterol.

INTRODUÇÃO

A doença isquêmica do coração é a principal causa de morte em todo o mundo,¹ responsável por 7,4 milhões de óbitos anuais, correspondendo a 13,2% de todas as mortes. No Brasil, a doença isquêmica do coração também é a principal causa de óbito, sendo responsável por 31% das mortes cardiovasculares, ultrapassando a taxa de morte por acidente vascular cerebral, estimada em 30%.²

Análise de randomização Mendeliana tem mostrado um notável impacto da exposição a níveis mais baixos de colesterol ao longo da vida e proporcional diminuição nas taxas de eventos coronarianos na vida adulta.³ Além disso, polimorfismos genéticos afetando diferentes mecanismos para redução do colesterol, como absorção intestinal e síntese endógena, possuem similar impacto na incidência da doença coronariana na vida adulta e

sinergismo quando concomitantemente presentes.⁴

Entretanto, marcadores inflamatórios parecem também associados aos desfechos coronarianos, por uma diversidade de mecanismos, que vão desde a presença de cristais de colesterol na íntima vascular, como também a partir de isquemia, maior ativação de receptores *Toll Like* tipo 2 (TLR2) associados com estresse endotelial, aumento de liberação de microfilamentos (*Neutrophil extracellular Traps* – NETs) por neutrófilos, em conjunto proporcionando erosão endotelial.⁵

Assim, ambos os mecanismos, lipídicos e inflamatórios parecem associados com complicações da placa vulnerável e erosão endotelial e a magnitude da resposta inflamatória que se segue após a oclusão vascular constituem tema de grande interesse atual devido ao seu papel na recuperação do miocárdio isquêmico e recorrência de desfechos, sobretudo ao longo do primeiro ano após uma síndrome coronariana aguda.

Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca¹
Maria Cristina de Oliveira Izar¹

1. Escola Paulista de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo, Brasil

Correspondência:
Setor de Lipídes,
Aterosclerose e Biologia Vascular
Escola Paulista de Medicina –
Disciplina de Cardiologia
Rua Loeffgren 1350, Vila Clementino,
São Paulo – SP, CEP 04040-001
fahfonseca@terra.com.br

ATEROSCLEROSE CORONARIANA

Estrias gordurosas e fibroateromas nas coronárias estão presentes no adulto jovem e sua gravidade estreitamente relacionada com fatores de risco clássicos, como colesterol e hipertensão arterial.⁶ A exposição a níveis altos de colesterol, como na hipercolesterolemia familiar determina maior prematuridade na idade de apresentação da doença coronariana, sendo que apropriada redução nos níveis de LDL-colesterol aproxima os pacientes com a dislipidemia de base genética com a história natural da população geral.^{7,8}

Embora a hipercolesterolemia seja fortemente associada com o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas coronárias e suas complicações, o acúmulo de colesterol na íntima vascular parece depender de modificações na estrutura da LDL, principalmente pela exposição a espécies reativas de oxigênio, determinando oxidação de conteúdo protéico (apolipoproteína B) e de fosfolípidos. Entretanto, nos últimos anos, notável avanço no conhecimento do papel de subtipos de linfócitos na modulação da placa vulnerável foi reconhecido. Linfócitos que produzem interferon – gama impedem respostas reparativas, como a migração e mudança fenotípica de células musculares lisas da camada média, reduzindo a síntese de matriz e promovendo maior proximidade de macrófagos repletos de colesterol junto à luz vascular. Além disso, certos linfócitos de marcante atividade inflamatória, induzem nos macrófagos maior liberação de metaloproteases de matriz, substâncias que degradam o tecido matricial, facilitando a interação do núcleo lipídico com a circulação e, conseqüentemente, trombose do vaso.⁹

Nos últimos anos, maior atenção tem sido dada ao papel imune dos linfócitos. As células B1 produzem anticorpo natural (IgM) que neutraliza a LDL oxidada, enquanto outros tipos de linfócitos como as células B2 parecem relacionadas com maior

ativação de linfócitos TCD4 e CD8 e relacionadas com maior desenvolvimento de aterosclerose e complicações.¹⁰ Certos subtipos de linfócitos produzem anticorpos anti-LDL oxidada classe IgG e parecem atenuar a doença coronariana e são mais expressos sob melhor controle de fatores de risco.¹¹⁻¹⁵

PLACA VULNERÁVEL, EROÇÃO ENDOTELIAL E A FORMA DE APRESENTAÇÃO DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

O infarto com supradesnível de segmento ST ocorre em associação com oclusão trombótica total do vaso, frequentemente como complicação de placa rica em colesterol e infiltrada de leucócitos. Entretanto, com a crescente exposição a tratamento com estatinas, esta forma de apresentação clínica da síndrome coronariana aguda tem declinado, em virtude do menor conteúdo lipídico, trombótico e inflamatório.¹⁶ Por outro lado, oclusões parciais do vaso, associadas com infarto sem supradesnível do segmento ST ou com angina instável têm se tornado cada vez mais prevalentes. Seus mecanismos parecem associados com maior expressão de receptor TLR2 e da interação deste com ácido hialurônico, uma abundante substância da matriz intimal.⁵ Esta interação parece associada ao estresse do retículo da célula endotelial, promovendo sua apoptose e exposição da íntima aos elementos do sangue (fator tecidual e fator VII ativado), gerando trombina e ativação plaquetária. A Figura 1 mostra as características clínicas das síndromes coronarianas agudas e seus mecanismos.

RECORRÊNCIA DE EVENTOS CORONÁRIOS APÓS INFARTO DO MIOCÁRDIO

A necrose miocárdica deflagra intensa mobilização de leucócitos ao miocárdio. O mais surpreendente é que esta

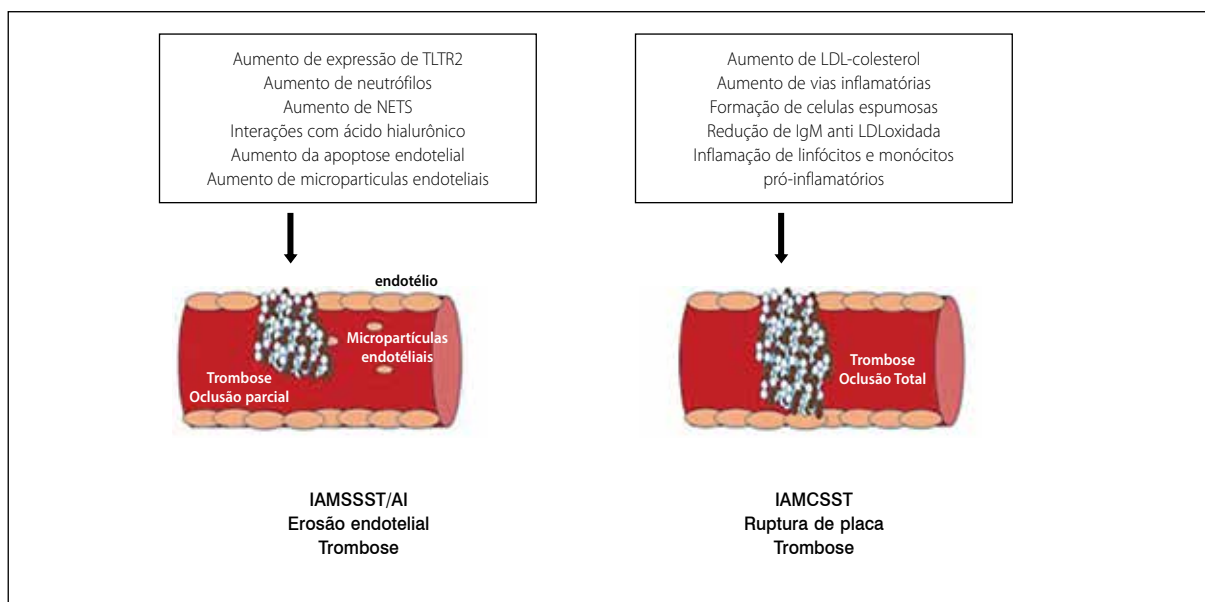


Figura 1. Mecanismos das síndromes coronarianas agudas. Oclusões parciais dos vasos coronarianos estão associadas com infarto sem supradesnível do segmento ST e angina instável e tem como base a erosão endotelial. A erosão endotelial parece associada com aumento do estresse endotelial deflagrado por aumento da expressão de receptores *toll-like* 2 (TLR2), NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), aumento do estresse hemodinâmico e isquemia. Já as oclusões totais do vaso coronariano se associam ao infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST e presença de núcleo lipídico mais exuberante e com intensa infiltração de linfócitos e macrófagos associados com menor produção de anticorpos anti LDL oxidada.

onda de mobilização de linfócitos determina colonização de placas ateroscleróticas em diferentes estágios de formação, causando aumento da atividade inflamatória e mecanismos de vulnerabilidade das placas ou mesmo de apoptose endotelial.¹⁷ Em outras palavras, o infarto do miocárdio acelera a aterosclerose e o ambiente inflamatório das placas explica as altas taxas de recorrência de eventos coronarianos principalmente ao longo do primeiro ano após o infarto do miocárdio. Este mecanismo de recorrência de eventos parece dependente do tipo de linfócito mobilizado, possivelmente de característica mais inflamatória na presença de fatores de risco não controlados, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemias.

Outro aspecto relevante foi a descoberta de como a complexa resposta inflamatória é deflagrada. A partir de estímulos como cristais de colesterol, infecções associadas com maior presença de neutrófilos liberando NETs, isquemia e alterações do estresse hemodinâmico, o complexo *inflammasome* é deflagrado a partir de ativação da interleucina 1-beta pela caspase 1, favorecendo maior expressão de cascata inflamatória que inclui interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa, proteína C reativa, fibrinogênio, entre outros biomarcadores associados com desfechos cardiovasculares.^{18,19}

PERSPECTIVAS FUTURAS

As bases fisiopatológicas da doença coronariana parecem bem estabelecidas e a necessidade do mais precoce restabelecimento de fluxo para a área infartada ou isquêmica é incontestável, mas outros fatores relevantes parecem ser a modulação da resposta inflamatória a curto e longo prazo, bem como a manutenção de baixos níveis de colesterol em longo prazo. O controle da atividade inflamatória está sendo testado em dois grandes estudos, o *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* (CIRT) por meio de baixa dose semanal do metotrexate e o *Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) pela administração de anticorpo monoclonal anti-interleucina 1-beta em dose subcutânea trimestral.²⁰ Como estes estudos bloqueiam a inflamação praticamente sem afetar os lipídeos plasmáticos, poderão testar em definitivo a teoria inflamatória da

aterosclerose. De fato, o estudo JUPITER^{21,22} embora tenha comprovado os benefícios do uso de estatina em população com colesterol relativamente normal e aumento de atividade inflamatória (estimada pelo aumento da proteína C-reativa de alta sensibilidade), reduziu não apenas este marcador inflamatório, mas também os níveis de LDL-colesterol, tornando difícil a interpretação dos benefícios, se devido ao controle da inflamação, ou pela redução do colesterol.

Além dos mecanismos de controle da aterosclerose e complicações trombóticas, a inflamação também parece modular o remodelamento ventricular, afetando adversamente quando muito pronunciada.²³

Novos agentes hipolipemiantes, como os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) estão sendo aprovados e têm se mostrado extremamente seguros e eficientes, permitindo notáveis reduções do LDL-colesterol.^{24,25} Estudos de desfechos com estes agentes em pacientes de alto risco cardiovascular estão em pleno andamento e em breve permitirão uma melhor avaliação de seus efeitos na doença coronariana.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oclusão parcial ou total do vaso coronário determina uma variedade de apresentação clínica das síndromes coronarianas agudas. Inflamação e colesterol são os mecanismos que levam à formação, desestabilização e desfechos aterotrombóticos. A persistência de inflamação ou de níveis elevados de LDL-colesterol se associa com recorrência de eventos. O mais pronto controle da inflamação e alcance de valores baixos de LDL-colesterol constituem os aspectos mais relevantes para diminuição das sequelas do infarto agudo do miocárdio e para estabilização da doença em longo prazo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> acesso em 01/04/2016.
2. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
3. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.
4. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1552-61.
5. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1394-404.
6. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;70(9):851-8.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
8. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
9. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13.
10. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(2):173-87.
11. Fonseca HA, Fonseca FA, Lins LC, Monteiro AM, Bianco HT, Bran-

- ção SA, et al. Antihypertensive therapy increases natural immunity response in hypertensive patients. *Life Sci.* 2015;143:124-30.
12. Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, Bianco HT, Boschov P, Brandão SA, et al. Obesity modulates the immune response to oxidized LDL in hypertensive patients. *Cell Biochem Biophys.* 2013;67(3):1451-60.
 13. Izar MC, Fonseca HA, Pinheiro LF, Monteiro CM, Póvoa RM, Monteiro AM, Figueiredo-Neto AM, et al. Adaptive immunity is related to coronary artery disease severity after acute coronary syndrome in subjects with metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(1):32-9.
 14. da Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, Farias NC Jr, Bianco HT, Brandão SA, et al. Inflammatory environment and immune responses to oxidized LDL are linked to systolic and diastolic blood pressure levels in hypertensive subjects. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):131-3.
 15. Brandão SA, Izar MC, Fischer SM, Santos AO, Monteiro CM, Póvoa RM, et al. Early increase in autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein in hypertensive patients after blood pressure control. *Am J Hypertens.* 2010;23(2):208-14.
 16. van Lammeren GW, den Ruijter HM, Vrijenhoek JE, van der Laan SW, Velema E, de Vries JP, et al. Time-dependent changes in atherosclerotic plaque composition in patients undergoing carotid surgery. *Circulation.* 2014;129(22):2269-76.
 17. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature.* 2012;487(7407):325-9.
 18. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464(7293):1357-61.
 19. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145-56.
 20. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(27):1782-91.
 21. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
 22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1175-82.
 23. Ter Horst EN, Hakimzadeh N, van der Laan AM, Krijnen PA, Niessen HW, Piek JJ. Modulators of Macrophage Polarization Influence Healing of the Infarcted Myocardium. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29583-91.
 24. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1186-94.
 25. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody on Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6): e001937.